

## LA STORIA DELLA BETA TALASSEMIA IN SARDEGNA: IL CONTRIBUTO DELLE SCUOLE ITALIANE DI PEDIATRIA

### THE HISTORY OF BETA THALASSAEMIA IN SARDINIA: THE CONTRIBUTION OF THE ITALIAN SCHOOLS OF PEDIATRICS

Mariano Martini\*, Cristina Tornali\*\*, Nicola Luigi Bragazzi\*\*\*,  
Filippo Paluan\*\*\*\*, Maria Francesca Vardeu\*\*\*\*\*

#### SUMMARY

*Beta thalassaemia represents one of the most common autosomal recessive disorders world-wide. High prevalence is present in the Mediterranean, Middle East and Far East. The highest incidences are reported in Cyprus, South East Asia and Sardinia and are most likely related to the selective pressure from *Pl. falciparum*, the causative agent of malaria. In Sardinia, because of the health relevance of beta thalassaemia and haemoglobinopathies and after the publication of the first scientific research on Cooley's anaemia, important Schools of Paediatrics and Clinical Genetics have been set up, which have contributed to defining diagnostic criteria, therapeutic and preventive measures (especially, newborn screening). The aim of the present study is to examine the results of the first scientific research made by the Sardinian Schools of Paediatrics and Clinical Genetics, from 1929 to 1957.*

**Keywords:** History of medicine, beta thalassaemia, paediatrics, Sardinia

---

\* Department of Health Sciences – Section of Medical Humanities and Ethics, University of Genoa Italy; UNESCO CHAIR “Anthropology of Health – Biosphere and Healing System”, University of Genoa, Genoa.

\*\* Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, University of Catania, Italy.

\*\*\* Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy.

\*\*\*\* Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences, University of Padua, Italy.

\*\*\*\*\* ATS Sardegna – Azienda Tutela Salute (ASSL Cagliari), Cagliari, Italy.

Correspondence Address: Filippo Paluan, Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences, University of Padua, Via N. Giustiniani, n. 2 – 35128 Padua, Italy.  
E-mail: [filippo.paluan@aopd.veneto.it](mailto:filippo.paluan@aopd.veneto.it).

## INTRODUZIONE

Nel 1925 i pediatri americani T.B. Cooley e O.P. Lee, in una breve comunicazione, descrissero per la prima volta la malattia in cinque bambini omozigoti di origine mediterranea, separandola da altre con caratteristiche simili.<sup>1</sup>

La pubblicazione suscitò un notevole interesse nel mondo scientifico internazionale e fu all'origine di numerosi altri studi che illustravano casi clinici o sintomi simili a quelli descritti dai due americani.

Nello stesso anno in Italia lo studioso di Ferrara Francesco Rietti descrisse una forma lieve di ittero emolitico associata ad un aumento della resistenza globulare osmotica dei globuli rossi.<sup>2</sup>

Una familiarità nell'anomala conformazione della parete dei globuli rossi fu segnalata dall'italiano E. Greppi nel 1928 e confermata da F. Micheli ed altri scienziati nel 1935.

Un tentativo di inserire la nuova patologia tra le *anemie eritroblastiche* già note e differenziarla da una delle anemie secondarie descritte da Von Jaksch, fu compiuto da parte di insigni ematologi quali l'austriaco H. Lehnendorff e l'italiano G. Di Guglielmo.

Alcuni casi clinici di anemia e splenomegalia, associati alla pubblicazione di studi chimici e radiologici, furono segnalati dallo studioso ceco Rudolf von Jaksch-Wartenhorst negli anni 1889 e 1890. Nel 1889 quest'ultimo descrisse una malattia che denominò *anemia pseudo leucemica infantum*, successivamente differenziata da malattie simili con sintomi comuni da altri scienziati, tra cui Hayem e Luzet.<sup>3</sup>

Gli studi condotti da entrambi gli studiosi appaiono ben noti ai pediatri italiani che nel 1939 li metteranno a confronto nel corso del XVII Congresso Italiano di Pediatria (Roma 27-29 settembre), in particolare gli studi di Heinrich Lehnendorff (apparsi su riviste in lingua tedesca quali *Z.F Kinderheilk* nel 1934, in lingua francese (*Le sang*, 1935) *J. Kinderheilk* nel 1937 e *Erg. inn. Med. u. Kinderheilk* nel 1937 e su *Die Erythroblastanämie, Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde*, Berlino 1936) che ipotizzò nella genesi della malattia un'anomalia genetica mutativa dei globuli rossi impossibilitati

---

<sup>1</sup> Cooley, TB, Lee P. (1925), A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bones changes. *Trans Am Pediatr Soc* 37, 29.

<sup>2</sup> Greppi E. (1925), Ittero emolitico familiare con aumento della resistenza dei globuli rossi. *Minerva Med* 8, 1.

<sup>3</sup> Maggioni G. (1980), Jaksch-Hayem-Luzet malattia di, *Enciclopedia Medica Italiana* Vol. VIII, USES Ed. Scientifiche S.p.a, Firenze pp. 879-80.

a maturare, mentre una prima segnalazione di forme acute di *mielosi eritroleucemica* fu attribuita nel corso del XVII Congresso ad una osservazione di Giovanni Di Guglielmo (1886-1961) del 1917, perfezionata in studi successivi dal 1923 al 1928 e meglio definita nel 1936.<sup>4</sup>

L'aspetto fisico dei malati e alcune delle manifestazioni cliniche ed ematologiche comuni nei malati o in eterozigoti od omozigoti con forme lievi o intermedie, furono segnalati nelle descrizioni dei casi giunti all'osservazione dei Clinici. Alcuni degli aspetti inizialmente sottovalutati ai fini diagnostici e preventivi, quali l'aumentata resistenza globulare<sup>5,6</sup>, la microcitosi e l'anisopoichilocitosi, furono studiati in modo più approfondito nel corso degli anni. Per molti anni non vi fu accordo sull'eziopatogenesi, sui criteri diagnostici e sulla diagnosi differenziale dei casi osservati, all'estero e in Italia, tra gli studiosi sardi e quelli di varie Università italiane (in particolare di Ferrara, Torino, Roma, Bologna, Napoli, Sicilia); poco praticati e inefficaci i presidi terapeutici.

La fatale anemia, di cui erano note da tempo la familiarità e la frequenza tra la popolazione residente in località affette da malaria, nascondeva un difetto ancora poco noto e in qualche modo trasmissibile e spinse i pediatri italiani ad approfondire gli studi.

La malattia di Cooley fu inserita tra gli argomenti di discussione in uno dei Congressi Italiani di Pediatria, svoltosi nel 1939. Dalla lettura dei lavori congressuali pare evidente che la malattia appariva ai Clinici nel 1939 ancora poco definita e confusa con patologie (oggi meglio differenziate) quali leucemie, leishmaniosi, sifilide, malaria, rachitismo, itteri emolitici o da carenza di G6pd, altre emoglobinopatie quali l'anemia falciforme. Il presente studio ripropone il livello di conoscenza e il dibattito scientifico presente tra le varie Scuole di Pediatria italiane e straniere in quegli anni e ipotizza in Italia un ritardo nella diagnosi e nella terapia della grave malattia, legato al periodo storico.

---

<sup>4</sup> Di Guglielmo G. (1936) Le eritremie (mielosi eritremiche) Haemat. Arch. Atti della Soc. It. di Ematologia, fasc. VI, vol. XVII 1936.

<sup>5</sup> Angelini V. (1937), Primi risultati di ricerche ematologiche nei familiari di ammalati di anemia di Cooley. Minerva Medica, 28: 331-2.

<sup>6</sup> Caminapetros J. (1938), L'anémie érythroblastique, Monographies de l'Académie d'Athènes, 1938: 83-111) e Recherches sur l'anémie érythroblastique infantile des peuples de la Méditerranée orientale. Etude anthropologique, étiologique et pathogénique. La transmission héréditaire de la maladie. Una ricerca dell' Institut Pasteur d'Athènes, Ann Med 1938; 43: Parigi, 104-125.

L'Anemia Mediterranea è una patologia ereditaria conosciuta fin dai tempi più antichi, presente in diverse parti del mondo, in particolare tra le popolazioni delle regioni mediterranee e nel sud est asiatico. Autori greci ne attribuiscono la prima descrizione ad Ippocrate. La malattia è stata diagnosticata in mummie egiziane in buono stato di conservazione, in alcuni scheletri delle antiche popolazioni sarde e siciliane, tra quelli dei nativi americani Incas Peruviani, indiani della Columbia, Atzechi messicani, Maya dello Yucatan, nei resti di 4000 anni fa della popolazione della Thailandia centrale. La storia dell'evoluzione genetica della malattia fra le popolazioni mediterranee è stata oggetto di studi dettagliati e suggestivi.<sup>7</sup>

La presenza della grave anemia tra le popolazioni mediterranee e in Sardegna secondo alcuni autori precederebbe l'insediamento fenicio.<sup>8</sup>

Si è evoluta nei millenni, localizzandosi in alcune particolari aree del mondo a causa di un singolare percorso evolutivo, legato alle caratteristiche genetiche della malattia e alle condizioni ambientali. La malattia conclamata, non curata, negli omozigoti porta a morte nei primi tre, quattro anni di vita. I portatori sani, o eterozigoti, sono asintomatici. Forme lievi o attenuate della malattia permettono una lunga sopravvivenza.

Due genitori eterozigoti hanno una probabilità su quattro di avere un figlio malato. Il difetto ereditario della catena emoglobinica determina modificazioni del globulo rosso e della sua permeabilità, la modifica ostacola la penetrazione meccanica del plasmodio, impedendo lo sviluppo della malaria. Questo fenomeno ha casualmente facilitato la sopravvivenza degli eterozigoti<sup>9, 10</sup> che producono una parte di globuli rossi anomali, nelle aree in Italia cui la malaria era particolarmente diffusa o endemica, tra queste la Sardegna. Altre regioni erano il Delta Padano, la Sicilia, il Lazio. La mutazione più frequente (in Sardegna è la beta-39) avrebbe un'incidenza nelle aree di pianura pari al 14,7% e in montagna del 2,9% con una correlazione positiva con il deficit di G6PD.<sup>11</sup>

---

<sup>7</sup> Sanna E. (2006), Il popolamento della Sardegna e le origini dei sardi, CUEC, Cagliari, pp. 163-164.

<sup>8</sup> Floris G, Sanna E. (2000), On the biological structure of the Sardinian people, in C. Susanne, E.B. Bodzar (a cura di) Human population genetics in Europe (Biennial Books of EAA, Vol.1), Eötvös University Press, Budapest, pp. 86-106.

<sup>9</sup> Haldane, J.B.S.(1949), The rate of mutation of human genes. Proc VIII Int Cong Genetics Hereditas, 35:967-973.

<sup>10</sup> Allison, C. (1954), Protection afforded by sickle cell trait against sub-tertian malarial infection. Br. Med. J. 1:290-292.

<sup>11</sup> Contu, E. (1998), Stratigrafia ed altri elementi di cronologia della Sardegna preistorica e protostorica, in M. Balmuth e R. H. Tykot (a cura di) Sardinian and Aegean chronology,

Non è noto il numero preciso dei portatori sani o dei bambini malati in Sardegna dal 1925 al 1970 o dei bambini deceduti negli stessi anni a causa della malattia. Nella comunità scientifica nazionale e in Sardegna perdurarono per molti anni opinioni contrastanti inerenti la scelta della metodica più appropriata ad individuare la malattia negli eterozigoti, e quindi la prevenzione dei nuovi nati affetti dalla grave patologia ereditaria. Fu presente sfiducia e discontinuità nella terapia trasfusionale.

Il primo screening in Sardegna, nel quale fu applicata la diagnostica rivelatasi la più efficace all'individuazione dell'eterozigote per beta talassemia, alla luce dei risultati emersi da ricerche scientifiche fino ad allora note, risale al 1957<sup>12</sup>.

Solo dopo i primi anni del 1970 il numero dei bambini sottoposti a terapia trasfusionale al Centro per le Microcitemie di Cagliari diretto dal pediatra prof. Antonio Cao, dove confluirono i bambini provenienti da unità trasfusionali della città già in attività e da tutta la regione, fu di circa seicento, con centoventi nuovi casi all'anno<sup>13</sup>.

Studi scientifici indicano nei primi anni del 1990<sup>14</sup> la quasi totale scomparsa della patologia tra i bambini sardi e, di recente, un aumento del numero di emoglobinopatie presenti in Italia e in Sardegna tra i bambini migranti provenienti da zone ad alto rischio o nati da coppie che volontariamente decidono di non praticare lo screening prima della gravidanza o la diagnosi prenatale<sup>15</sup>.

La malattia fu osservata dai pediatri italiani ed Europei fin dalla fine del XIX secolo. I primi studi italiani si devono a A. Cardarelli (1880 e 1890), L. Somma (1884) e F. Fede (1890).

Fu chiamata dai primi osservatori con nomi diversi, tra questi *anemia splenica*, per la rapida e letale anemia e il voluminoso aumento delle dimensioni della milza. La scarsa comunicazione tra gli studiosi, i complessi rapporti di contiguità con la malaria e la concomitanza di gravi e frequenti patologie infettive associate ad anemia e splenomegalia, quali leishmaniosi, sifilide e

---

Oxbow Books, Oxford, p. 459.

<sup>12</sup> Carcassi, U, Ceppellini, R, Siniscalco M. (1957), Il tracciato elettroforetico dell'emoglobina per una migliore discriminazione delle talassemie. *Haematologica* 42(11):1635.

<sup>13</sup> Cao A. (2007), Microcitemico. Un quarto di secolo a testa alta. Bollettino n. 10 dell'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Cagliari, Edizione Sole, Cagliari, p. 23.

<sup>14</sup> Cao A, Galanello R, Rosatelli C, Argioli F, De Virgiliis S (1996), Clinical experience of management of thalassemia: the Sardinian experience. *Sem. Hematol.* 33,66.

<sup>15</sup> Galanello, R, Campus, S, Origa R (2007). Le emoglobinopatie alla luce dei flussi migratori. *Prospettive in Pediatria*, 37:1-11.

tubercolosi, leucemie e l'eterogenea manifestazione del fenotipo della malattia di base, non facilitarono la diagnosi dei primi malati giunti all'osservazione dei pediatri.

Nei primi anni del secolo XX rapporti tra anemia splenica sifilide e tubercolosi furono esaminati dal pediatra Giuseppe Caronia (1884-1977) della Scuola di Napoli<sup>16</sup> e da Giovanni Di Cristina (1785-1928) della Scuola siciliana. Entrambe le scuole attribuirono a differenti cause, principalmente alla trasmissione materno fetale di una patologia di base, ad una distrofia congenita indotta dalle infezioni al sistema emopoietico o al passaggio materno fetale di tossine, la comparsa della letale anemia. In alcuni dei bambini esaminati, in assenza di altra patologia infettiva associata, la malattia fu considerata criptogenetica<sup>17</sup>.

Fattori costituzionali di natura genetica, che rendevano ragione della familiarità dovuti alla presenza di casi clinici conclamati o altrimenti inspiegabili di anemia nella stessa famiglia in ascendenti o in gemelli monozigoti furono sospettati nel 1916 dal clinico di Bologna, il pediatra Carlo Francioni (1877-1929)<sup>18</sup>.

L'evidente familiarità della malattia, segnalata in studi successivi, per molti anni – inspiegabilmente – non aiutò i pediatri nella diagnosi e nella prevenzione<sup>19</sup>.

Errori e ritardi sono presenti nell'impostazione terapeutica. Tra la gran parte dei medici e dei pediatri che ne descrissero in Italia i primi casi giunti alla loro osservazione, sembra essere stata presente una scarsa conoscenza e un certo timore nell'applicazione alla malattia delle leggi della genetica. La stessa sorte spettò all'esatta conoscenza e alla dimostrazione degli intimi rapporti della relazione, pur osservata sin dalle prime osservazioni, tra la malaria e l'anemia mediterranea, e tra la malattia di base e il gruppo sanguigno o il fattore RH. Ad un'attenta lettura degli Atti del IX Congresso Internazionale di Genetica, tenutosi a Bellagio nel 1953, il rapporto tra malaria (nelle località soggette ad endemia malarica) e pressione selettiva nella popolazione per il

---

<sup>16</sup> Caronia, G. (1914), Contributo alla conoscenza dell'eziologia e patogenesi dell'anemia splenica nell'infanzia. *La Pediatria*, XXII, 752-771.

<sup>17</sup> De Stefano, S. (1922), Contributo allo studio dell'etiopatogenesi delle anemie spleniche infantili. *La Pediatria*, 30, 385-407.

<sup>18</sup> Francioni (1916), Sull'importanza del fattore predisponente costituzionale nella patogenesi dell'anemia grave del lattante (Contributo alla patologia dei gemelli). *Riv. di Clinica Pediatrica*, XIV, 225-252.

<sup>19</sup> Tecilazic, F. (1939), Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria, 27-29 settembre Roma, p. 171.

genotipo eterozigote per M. di Cooley appare solo una delle tante ipotesi nella comunicazione di Giuseppe Montalenti (1904-1990)<sup>20</sup>.

La prima conferma documentata dei dati prospettati da Allison fu condotta in Sardegna in quattro paesi della provincia di Nuoro e spetta ai clinici Carcassi e Pitzus e al genetista Cepellini. In base ai dati raccolti nel 1957 gli autori conclusero che: “La distribuzione della talassemia sia imputabile a differente pressione selettiva per cause ambientali locali. Il fattore ambientale che diversifica in maniera più cospicua i due paesi ad elevata incidenza della talassemia ed i due a bassa incidenza, sembra essere l’infezione malarica, particolarmente grave nei primi e praticamente assente nei secondi”.

Una sorta di timore dell’imprevedibile comparsa della malattia anche in figli di coppie di genitori apparentemente sani, o ancor più della sopravvivenza in età riproduttiva di individui con caratteristiche fisiche così particolari e differenti dal resto della popolazione, sono presenti ad una attenta lettura dei testi delle ricerche dei pediatri condotte in Italia negli anni del regime fascista. Queste considerazioni implicano una riflessione sull’epistemologia della ricerca condotta per questa malattia e appaiono influire sul ritardo nella diagnosi eziologica dell’anemia di Cooley e nell’approccio terapeutico ai bambini malati<sup>21</sup>.

Giustificano inoltre la sottovalutazione della presenza di alcuni degli elementi fondamentali caratterizzanti la trasmissione ereditaria della malattia, pur descritti nelle ricerche precedenti e riassunti da Ignazio Gatto nel 1942<sup>22</sup> e successivamente segnalati in contemporanea da Ezio Silvestroni e Ida Bianco e da autori americani nel 1943<sup>23</sup> e la non applicazione dell’efficacia terapeutica, pur comprovata, delle trasfusioni ripetute di sangue nei malati.

---

<sup>20</sup> Montalenti, G. (1954), The genetics of microcythemia, Atti del IX Congresso Internazionale di Genetica, Bellagio 24-31 agosto 1953. Caryiologia, Suppl. Vol. VI (1955-56), pp. 374-381.

<sup>21</sup> Vardeu, M.F. (2005), Epistemologia dell’Anemia Mediterranea nella storia della pediatria. Medicina nei Secoli, Arte e Scienza, Giornale di Storia della Medicina, Vol. 17, 1, pp. 123-128.

<sup>22</sup> Gatto (1942), Ricerche sui familiari di bambini affetti da malattia di Cooley. Arch. di Ped. e Puericultura, 10, pp. 128-168.

<sup>23</sup> Un’interessante review sulla storia della ricerca scientifica sulla Anemia Mediterranea sin dalle origini è contenuta in: D.J. Weatherall, J.B.Clegg 2001, *The Thalassemia Syndromes*, Fourth Edition, Blackwell Science. In particolare, nel 1° capitolo è riportato anche il lavoro: E. Silvestroni, I. Bianco 1943, *Prime osservazioni di resistenze globulari aumentate in soggetti sani e rapporto fra questi soggetti e i malati di cosiddetto ittero con resistenze globulari aumentate*, Roma, Boll. Atti Accad Med; 69, 293. I suoi rapporti con la malaria sono stati recentemente studiati da A. Tagarelli, A. Piro e G. Tagarelli ([www.area.cs.cnr.it/imseb/malaria/talassemia/](http://www.area.cs.cnr.it/imseb/malaria/talassemia/)) e da S. Canali e G. Corbellini 2006, *Clinical, Epidemiological and*

A parziale giustificazione di questo fenomeno il genetista Luigi Luca Cavalli Sforza (1922-2018) afferma che, per molti anni dopo la loro scoperta, anche i lavori pubblicati da Mendel nel 1865 non convinsero nessuno<sup>24</sup>.

A conferma di quanto affermato da Cavalli Sforza possiamo meglio capire l'enigmatica affermazione di E. Tecilazic, correlatore con Luigi Auricchio sull'argomento: *Sindromi eritroblastiche del neonato e Malattia di Cooley* al Congresso Italiano di Pediatria nel 1939: "L'anemia eritroblastica non può essere considerata come una malattia ereditaria, poiché i casi che sopravvissero alla pubertà e i casi descritti nell'adulto sono eccezionali. Il fattore ereditario potrebbe però entrare in discussione ciò non di meno, per spiegare l'insorgenza della malattia, qualora si voglia ammettere l'esistenza di un processo patologico *di mutazione*, ipotesi questa ventilata dallo stesso Cooley e sostenuta da Lehndorff"; Lehndorff "collocò il processo mutativo alla base della fatale anemia al tempo della migrazione della popolazione greca nel bacino settentrionale del Mediterraneo, all'epoca di Alessandro Magno"<sup>25</sup>.

Suggestiva anche l'ipotesi prospettata dai primi studiosi americani venuti a contatto con i malati dell'anemia descritta da Cooley nel 1925 (che data la provenienza etnica suggerirono di chiamare "mediterranea"). Per gli americani le modificazioni genetiche alla base della malattia di Cooley sarebbero insorte per l'influenza di cause ambientali (differenze di clima) subite dai bambini italiani e greci immigrati.

### DESCRIZIONE DEI PRIMI CASI E PRIME TERAPIE DELL'ANEMIA SPLENICA IN SARDEGNA (1929)

La descrizione nel 1928 di alcuni casi di *anemia splenica familiare* da parte di due Clinici Pediatri di Ferrara e Napoli, Maccanti e Auricchio, su importanti riviste nazionali<sup>26,27</sup> spinse probabilmente i pediatri sardi a pubblicare nel 1929 le loro prime osservazioni scientifiche.

Dobbiamo la descrizione dei primi casi di Anemia Mediterranea osservati in Sardegna al dott. Giovanni Careddu, pediatra e in quegli anni unico

---

*genetic investigations on thalassemia and malaria in Italy*, in Krishna Dronambaju (a cura di) *Malaria: genetics and therapeutics aspects*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

<sup>24</sup> Cavalli Sforza, L.L. (2004), Breve storia della genetica medica, Ristampa digitale di Fondamenti (disponibile in: [www.swif.uniba.it/lei/storiase/homesci.htm](http://www.swif.uniba.it/lei/storiase/homesci.htm)).

<sup>25</sup> Lehndorff, H. (1935), *Les maladies érythroblastiques*, Le sang, Vol IX, p.206.

<sup>26</sup> Maccanti, A. (1928), Contributo alla conoscenza dell'anemia splenica infantile a tipo familiare. *Riv di clinica pediatrica*, 26, 620-638.

<sup>27</sup> Auricchio, L. (1928), Su alcune sindromi di anemia con splenomegalia a carattere familiare nell'infanzia. *La Pediatria*, 36, 1023.



e giovane assistente del prof. Gino Frontali (1889-1963), allora direttore della Clinica Pediatrica di Cagliari. Careddu pubblicò i suoi dati nel 1929<sup>28</sup>.

Nel suo lavoro precisò che sin dal 1926 fu invitato dal prof. Frontali a studiare *le forme di anemia splenica a causa ignota* che giungevano alla loro osservazione.

In due dei dodici casi descritti a Cagliari fu fornita, per la prima volta nella storia della Anemia Mediterranea, una documentazione fotografica. In nove casi su dodici fu riscontrata *infezione malarica* nei genitori, in tre *familiarità* per l'anemia splenica. Uno dei pazienti proveniva da una gravidanza gemellare. In cinque bambini furono descritte *note di mongolismo più o meno spiccate*, fino alla *facies mongolica*, accuratamente descritta nell'articolo.

I bambini furono sottoposti sperimentalmente, per un periodo di tempo non noto, ad una *cura actinica*, che consistette in *irradiazioni su tutta la superficie corporea* fornite alla distanza di sessanta cm, con *tempi di durata crescente*, da una *lampada a vapori di mercurio Hanau del voltaggio di 150*. L'indeterminatezza dei risultati ottenuti sottoponendo a radiazioni i bambini con *anemia splenica*, come illustrato in precedenti lavori apparsi in letteratura e a conoscenza dell'autore, furono attribuite da Careddu all'eterogenea eziologia dei casi clinici trattati dagli altri studiosi. Per questo motivo a Cagliari furono selezionati e irradiati solo bambini nei quali fu accertato che l'anemia splenica non era sicuramente dovuta a patologia nota o infettiva. Cinque su dodici bambini morirono dopo sei mesi dall'inizio della terapia per malattie intercorrenti, negli altri sette fu riscontrato un miglioramento clinico durante l'applicazione dei raggi Rontgen. Nel lavoro non fu riferito per quanto tempo si protrasse il benefico effetto della terapia nei sopravvissuti. La terapia fu considerata efficace. Gli insuccessi terapeutici furono attribuiti ad una discontinuità del trattamento o ad altri fattori concomitanti (tra queste la forma ad insorgenza precoce della sconosciuta patologia di base).

Dopo la scoperta dei raggi X da parte di Rontgen (1895) la sperimentazione e l'utilizzo della terapia radiante conobbe in campo medico una notevole fortuna.<sup>29</sup>

Tra le prime segnalazioni dell'utilizzo sperimentale della terapia nelle splenomegalie infantili in Italia un caso clinico riferito da Luigi Concetti al Congresso Italiano di Pediatria (Roma 1905) e la descrizione di due casi

<sup>28</sup> Careddu, G. (1929), Anemia splenica infantile e terapia attinica. Riv. di clinica pediatrica, 20 (7), 1-25.

<sup>29</sup> Vardeu, M.F. (2017), That kind of new rays, Eur.J.Pediatr.Dermat 27, 36-40, 2017.

trattati da G.A. Petrone a Napoli (1906-7?). Da taluni Clinici del tempo la terapia radiante alla milza era praticata in alternativa alla splenectomia, nel tentativo di ridurre l'attività, la consistenza e le dimensioni, queste ultime notevolmente aumentate anche cinque-sei volte o più della norma, a causa dell'intensa attività emocareteretica. Secondo Concetti tutti i casi trattati però, dopo un miglioramento temporaneo, esitarono in un peggioramento delle condizioni generali e in un decorso rapidamente negativo. Altri casi descritti negli anni successivi da Zamboni a Bologna e dagli stessi Petrone e Lo Re a Napoli ebbero – a detta degli autori – esito favorevole<sup>30</sup>.

Nel tempo l'irradiazione a scopo terapeutico si dimostrò sempre più una pratica di scarsa efficacia. Lo riferisce Tecilazic e dello stesso parere risulta anche Caminapetros (*L'anémie érythroblastique infantile*, 1938) per il quale la pratica di irradiare la milza nella malattia di Cooley similmente a quanto avveniva nelle leucemie, o la somministrazione di coloranti quali il Rosso di Congo, si proponevano di ottenere un blocco dell'attività reticoloendoteliale dell'organo.

In questa occasione lo studioso greco riferì dei vantaggi, a suo dire, riscontrati nei bambini affetti da leucemia linfatica e splenomegalia acuta dopo induzione artificiale di malaria.

Nel 1939 il ruolo della milza nell'anemia di Cooley non era ancora del tutto chiaro ai pediatri.

La sola asportazione chirurgica, pur migliorando transitoriamente lo stato generale della malattia per quattro cinque anni, non ne modificava il fatale decorso.

A parziale giustificazione di quanto avveniva a Cagliari nel 1929, va ricordato che le ricerche di Giovanni Careddu riguardanti i bambini affetti da *anemia splenica* furono condotte nella Clinica Pediatrica in un periodo storico oggi difficilmente immaginabile dal punto di vista sanitario ed assistenziale. La patologia e la mortalità tra i bambini sardi erano molto elevate, nel 1929 nascevano in Sardegna 28230 bambini, ne morivano 3123 nel primo anno di vita, di questi 1052 nel primo mese<sup>31</sup>.

---

<sup>30</sup> Petrone, G.A., Lo Re, M. (1911), La rontgenterapia nelle splenomegalie infantili, Atti del Congresso Pediatrico Italiano (Roma 20-23 aprile 1911) *La Pediatria*, 1911-11 p.506-09.

<sup>31</sup> Vardeu, M.F. (2007), L'ONMI dal 1925 al 1945. Necessità storica ed etica nella cura dell'infanzia negli anni del regime fascista, in M. Breschi, L. Pozzi (a cura di) *Salute, malattia e sopravvivenza in Italia fra '800 e '900*, Forum, Udine, pp. 85-103.

Dopo il 1925 la clinica pediatrica di Sassari ospitò, talvolta per periodi di tempo relativamente brevi, studiosi provenienti da altre università, tra i più conosciuti il pediatra Luigi Auricchio che dal 1933 al 1935 diresse la Cattedra di Pediatria di Sassari e in quegli anni si interessò agli studi epidemiologici condotti dai sardi sull'Anemia Mediterranea.

Buoni rapporti si mantennero fra Careddu e il suo maestro Gino Frontali, tra la Scuola Sarda diretta dal 1929 da Giuseppe Macciotta (1892-1985) e la Scuola Siciliana. La Scuola di Ferrara proseguì le ricerche sui casi di anemia splenica giunti in osservazione con gli studi di Maurizio Pincherle e Marino Ortolani (1904-1983). Con queste scuole i pediatri di Cagliari ebbero costanti e interessanti rapporti di lavoro, documentati dopo il 1925 da un costante scambio culturale, nei lavori scientifici e di ricerca. Nel 1932 a cura di Giuseppe Macciotta fu attivata una Sezione Regionale sarda della Società Italiana di Pediatria. Nel 1947 la prima Scuola di Specializzazione in Pediatria.

Dal 1948 svolse un importante compito di coordinamento e di aggiornamento locale una rivista pediatrica interamente sarda diretta dal clinico pediatra Giuseppe Macciotta, *Annali Italiani di Pediatria* (1947-1975)<sup>32</sup>.

#### TERAPIE DELL'ANEMIA SPLENICA NEI PRIMI DECENNI DEL 1900.

Le terapie praticate in quegli stessi anni su bambini affetti dalle miste *anemie spleniche* sono presenti in alcuni lavori clinici. La splenectomia doveva essere praticata precocemente per alcuni clinici, mentre era considerata inutile da altri. Molto frequente erano l'uso di composti a base di ferro o arsenico somministrati *per via ipodermica o per via orale*, la *colesterina terapia* con Coleolo Serono, la somministrazione di triptofano e istidina nel preparato chiamato Istofano, *Hemostyl fiale* per bocca o la somministrazione terapeutica di *midollo osseo crudo di vitello o di estratto di fegato fresco*.

Tra le terapie si parla anche dell'iniezione, ripetuta, *di 50 cm cubici di sangue paterno citratato*<sup>33</sup>. La trasfusione di sangue paterno fu considerata particolarmente efficace in due dei primi casi trattati, giunti all'osservazione nell'O-

<sup>32</sup> Vardeu, M.F. (2006), Storia della Clinica Pediatrica di Cagliari: gli Annali Italiani di Pediatria, 1948-1975 (Formazione medica, ricerca scientifica e situazione sanitaria in Sardegna dalla lettura di una rivista), in *Rassegna Medica*, Atti del Secondo Congresso in Sardegna di Storia della Medicina, Cagliari 3-4 aprile 2004, Supplemento n. 2 del Bollettino dell'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Cagliari, Edizioni Sole, Cagliari, pp. 101-114.

<sup>33</sup> Maccanti, A. (1928), 620-638.

ospedale di Ferrara. La terapia trasfusionale, per i suoi positivi e temporanei effetti sullo stato generale del piccolo paziente, fu da alcuni consigliata e in particolar modo indicata prima della splenectomia.

La terapia trasfusionale in pediatria fu praticata sin dai primi anni del 1900. Le prime indicazioni furono le anemie alimentari gravi. Fu utilizzata anche nelle infezioni gravi acute e negli itteri gravi del neonato o nel trattamento delle broncopolmoniti. Il sangue paterno, se compatibile, fu somministrato puro o dopo aggiunta di un centimetro cubico di citrato di sodio al 5% ogni dieci centimetri cubici di sangue. La scelta del sangue paterno è singolare: alla trasfusione di sangue materno fu da taluni attribuita la comparsa di frequenti azioni secondarie spiacevoli come l'aumento della temperatura, l'inappetenza e lo stato di shock nel piccolo paziente. Altri donatori potevano essere scelti in caso di malattia grave dei genitori o la loro età avanzata. Non c'era accordo sulle quantità di sangue da somministrare.

Per alcuni la quantità di sangue da trasfondere, opportunamente riscaldato alla fiamma alla temperatura di 37° C, variava da quaranta o settanta millilitri per trasfusione nel lattante, a cento o duecento millilitri nel bambino più grande. Per altri autori la quantità poteva arrivare a dieci millilitri per chilogrammo di peso nel primo anno di vita e trenta ogni chilo di peso nelle età successive. Il sangue era somministrato con delle siringhe oppure con alcuni apparecchi appositamente creati allo scopo. Dopo i primi inefficaci tentativi effettuati con somministrazioni sottocutanee e intraperitoneali, le sedi preferite per la trasfusione divennero la fontanella bregmatica o lambdoidea (anche ossificate), la giugulare esterna o le vene degli arti, anche chirurgicamente isolate. Dopo le prime trasfusioni, per scongiurare le reazioni di incompatibilità, si poteva ricorrere alla cosiddetta "*prova biologica preliminare*". Consisteva nella somministrazione preventiva, prima della trasfusione, di dieci-venti millilitri di sangue e nell'osservazione delle eventuali reazioni.

È possibile che le frequenti reazioni trasfusionali o l'elevata frequenza di altri effetti secondari come le meningiti, aggiunte a una scarsa conoscenza della tecnica, ancora così rudimentale, ne scoraggiassero l'uso frequente nei bambini. Una menzione particolare dal punto di vista storico la meritano la proposta di terapia malarica o per converso di terapia antimalarica, provenienti da scienziati greci. Per terapia malarica s'intendeva l'induzione della malaria nei pazienti affetti in qualunque età da anemia eritroblastica e splenomegalia: sottoposti alle febbri malariche i pazienti avrebbero tratto

giovamento per una riferita riduzione degli eritroblasti circolanti e un aumento dei globuli bianchi<sup>34</sup>.

La malarioterapia proposta da Choremis e Spiliopoulos nel 1936 consisteva invece nella somministrazione ai pazienti affetti da anemia di Cooley di farmaci antimalarici.

#### GENETICA DELL'ANEMIA MEDITERRANEA E I SUOI RAPPORTI CON LA MALARIA: OPINIONI A CONFRONTO TRA LE SCUOLE DI CAGLIARI, NAPOLI E FERRARA NEGLI ANNI '20 E '30 DEL 1900.

La familiarità nei casi di *anemia splenica* segnalati da Cooley, confermata dalle ricerche di Maccanti e Careddu fu sottolineata nel 1929 dal napoletano Luigi Auricchio. Auricchio suppose nei genitori dei bambini malati “*una condizione patologica costituzionale latente (al momento sconosciuta) che selettivamente alteri nei procreati il normale processo formativo degli organi emopoietici*” che: “[...] *abbia agito nel periodo embrionale minorando selettivamente quegli elementi del foglietto medio che daranno origine agli elementi vasali e sanguigni*”. A sostegno della sua ipotesi (c'era) un recente lavoro di Giuseppe Macciotta dove l'autore suppose la presenza di una *turba ormonale* possibile causa nella trasmissione materno fetale di alcune emopatie<sup>35</sup>.

Maccanti nel descrivere la familiarità delle anemie<sup>36</sup> si soffermò con interesse sulle ipotesi di Lehndorff, che segnalavano la presenza di *reazioni embrionarie mieloidi* degli organi emopoietici fetali e su quelle di Cantilena, consistenti nella descrizione di un'iperattività *emopoietica fetale* della milza, attribuite dagli studiosi ad un supposto *indebolimento* dell'organismo materno o paterno, secondario a prolungate patologie. Anche per Maccanti le anemie familiari “[...] *si svilupperebbero su un terreno debole in modo specifico e forse per malformazione congenita di quella porzione del foglietto embrionale medio dal quale traggono origine le cellule del sangue, dell'endotelio vasale e il plasma*”<sup>37</sup>.

Careddu indagò sulle possibili cause della familiarità delle *anemie spleniche*. Nell'indagine condotta a Cagliari, esclusi problemi alimentari o di natura infettiva, la patologia più frequente riscontrata in uno o in entrambi i familiari dei bambini sardi fu la malaria, dalla quale, secondo Careddu, avrebbe

---

<sup>34</sup> Caminapetros J. (1938), 104-125.

<sup>35</sup> Macciotta, G. (1928), Sulle leucemie congenite familiari. Riv. di clinica pediatrica, 26, 440-444.

<sup>36</sup> Maccanti, A. (1928), 620-638.

<sup>37</sup> Ibid. p. 620-638.

tratto origine una sorta di cachessia, denominata *distrofia malarica*, culminante in una sindrome denominata da Macciotta *infantilismo malarico*<sup>38</sup>.

Nei bambini sardi, esclusa la malaria *congenita* trasmessa per via transplacentare (nessuno dei bambini esaminati o dei genitori esaminati era affetto da malaria), Careddu attribuì a malattie latenti dei genitori la causa di *anemia splenica* dell'infanzia. A sostegno delle ipotesi di Careddu le osservazioni di Giuseppe Macciotta e altri intorno alle gravi trasformazioni dell'apparato emopoietico secondarie alla malaria e trasmissibili negli ascendenti. Le modificazioni indotte in *determinati sistemi* dalla malaria cronica nei familiari e trasmessa agli ascendenti, per Careddu giustificarono la familiarità riscontrata nei casi osservati a Cagliari. Sulla base di queste osservazioni Careddu stabilì un rapporto di causa effetto fra la familiarità della *anemia splenica* da causa sconosciuta e l'ambiente malarico circostante: "In letteratura in generale la trasmissione ereditaria dei caratteri acquisiti non viene ammessa... ma non è necessario che noi pensiamo alla trasmissione dei caratteri acquisiti [...]. Possiamo pensare a un danno del germe (*blastoforia*) che proviene da un organismo paterno o materno, affetto da malaria cronica [...]. [S]e però l'infezione malarica è capace di influenzare in qualche modo il prodotto del concepimento, è lecito supporre che essa, interessando principalmente e profondamente gli organi emopoietici, possa influire sulla loro costituzione parziale nel succedersi delle generazioni"<sup>39</sup> (Careddu 1929).

Non certo del rigore metodologico del ferrarese Maccanti, che nel 1928 escluse la malaria in gran parte dei genitori e dalle aree di provenienza dei bambini affetti da anemia splenica<sup>40</sup> (Maccanti 1928), Careddu affermò che la familiarità segnalata in sei dei sette casi descritti nel Ferrarese era sicuramente da attribuirsi alla malattia infettiva, in quanto: "[...] Non è escluso che ad una più approfondita indagine in questo senso non si potesse riuscire a metterla in evidenza in un maggior numero di casi".

Prendeva dunque corpo l'ipotesi di lavoro della Scuola Sarda, che si ampliò e si articolò nei decenni successivi in approfonditi studi sui vari aspetti della malattia e nelle ipotesi dei suoi rapporti con la malaria. Negli anni '30 numerosi altri casi di *anemia splenica* furono osservati e descritti nelle Cliniche Pediatriche di Cagliari e Sassari. Tre casi di *anemia pseudoleucemica infantum* nel 1933 da Italo Marcialis, aiuto di G.C. Bentivoglio, direttore incaricato della Clinica Pediatrica dell'Università di Sassari. Nel suo lavoro l'età di insorgenza, la familiarità, le caratteristiche cliniche della malattia e

<sup>38</sup> Macciotta, G. (1928), 440-444.

<sup>39</sup> Careddu, G. (1929), 1-25.

<sup>40</sup> Maccanti, A. (1928), 620-638.

il rapido e fatale decorso fanno propendere l'autore per la diagnosi di *mielosi eritroleucemica infantum*, definizione con la quale furono denominate da taluni le anemie spleniche familiari di origine sconosciuta<sup>41</sup>.

Ai fini storici appare interessante negli anni precedenti il XVII Congresso Italiano di Pediatria il contributo agli studi genetici sull'anemia mediterranea forniti dai pediatri, tra questi Luigi Cerza, giovane assistente della Scuola di Napoli<sup>42</sup> e da Marino Ortolani, della Scuola di Ferrara dal 1936. Cerza ipotizzò nelle anemie a carattere familiare giunte all'osservazione la presenza di *"fattori ereditari recessivi trasmissibili ai membri di una stessa famiglia provenienti da individui di differente famiglia (eterozigoti)"* ma concluse con un invito a usare con parsimonia la genetica, che ai suoi occhi appariva ancora colma di mistero e difficilmente applicabile alla clinica: *"[...] Sia nel regno vegetale, sia in quello animale, i caratteri di ogni genere, anatomici e fisiologici, normali e patologici, seguono le leggi di Mendel, tuttavia non è possibile invocare in certi casi tale modalità, se non in linea di assoluta ipotesi, perché la pretesa di trovare un perfetto accordo con queste leggi, là dove i fenomeni sono, come in medicina, il più delle volte complessi e ardui ad interpretarsi, è perlomeno ingenua"*<sup>43</sup>.

Complessa e contraddittoria la posizione assunta da Marino Ortolani, che ne sottolineò nel 1936 il *"carattere eziopatogenetico razziale, familiare e congenito"* segnalandone, in età giovanile ed adulta, ipogenitalismo e turbe del carattere caratterizzati da sviluppo psichico ritardato, tristezza e malinconia, e la presenza di modifiche fisiche comuni a lattanti e adulti malati o presenti nei familiari dei malati, individuate principalmente nella conformazione della facies (*orientaloide o negroide*), del cranio e in altri segmenti dello scheletro. Ortolani mostrò di conoscere l'efficacia, per quanto transitoria e sintomatica, di trasfusioni di sangue ripetute tra i bambini affetti<sup>44</sup>.

Nella sede del XVII Congresso Italiano di Pediatria dove l'argomento costituì uno dei temi principali in discussione, svariate ipotesi furono messe a confronto sulle differenze cliniche allora esaminate o esaminabili nelle osservazioni condotte sui bambini malati. Nella terapia della malattia furono rilevati scarsi progressi.

---

<sup>41</sup> Marcialis (1933), Considerazioni cliniche ed ematologiche su qualche caso di anemia pseudoleucemica infantum. *La Clinica Pediatrica*, 508-531.

<sup>42</sup> Cerza, L. (1932), Contributo alla conoscenza delle anemie con splenomegalia a carattere familiare nell'infanzia. *La pediatria*, 40 (13), 685-701.

<sup>43</sup> Cerza, L. (1932), 685-701.

<sup>44</sup> Ortolani, M. (1936), L'anemia di Cooley in gemelle monocorie. *Il Lattante*, 471.

Il numero dei malati giunti all'osservazione della Clinica Pediatrica di Cagliari dopo il 1929 e discussi al XVII Congresso varia in differenti comunicazioni, tra queste la descrizione di quindici casi di *anemia cronica tipo Cooley con osteoporosi* osservati a Cagliari dal 1929 al 1939. Nel midollo osseo fu descritta una *linfocitopoiesi* meno attiva, con formula leucocitaria nella norma, e una spiccata *metaplasia eritroblastica*. La somministrazione di *ghiandole linfatichiche di vitello fresco triturate, alla dose di 20-30 grammi al giorno per tre, quattro settimane associata a piccole quantità di timo (dieci grammi in media per qualche giorno)*, non sembrò sortire effetto alcuno sulla anaplasia midollare e sulla formula leucocitaria, mentre l'*eritroblastemia* si ripresentò con valori iniziali o maggiori dopo tre settimane di trattamento.

Gli autori conclusero con la considerazione che la partecipazione del sistema linfatico ghiandolare alle malattie eritroblastiche sembrava essere limitata e di carattere secondario<sup>45</sup>.

L'osteopatia, l'iperemolisi e il fenomeno delle resistenze globulari osmotiche dei quindici bambini malati furono esaminati da Antonietta Leone. Nelle sue osservazioni la pediatra sottolineò la costanza della eritroblastemia e la variabilità dell'iperemolisi, sulla cui origine e incostanza differenti autori si erano già confrontati. La Leone segnalò la presenza di aumentate resistenze globulari nella gran parte dei casi osservati: *Successivamente a elevazioni febbrili accessuali a decorso intermittente, influenzate dal chinino [...] riferite dai sanitari che le controllavano per un' infezione malarica [...] il volume del cranio e dell'addome sono apparsi aumentati e i familiari hanno anche notato un mutamento nella espressione del viso del bambino, che essi non sanno precisare [...]. I genitori riferiscono che dopo il secondo anno hanno osservato nella fisionomia della bambina delle modificazioni che essi mal sanno definire [...]*"

A. Leone afferma che l'emolisi totale fu in tutti i casi spostata verso valori di 0,24-0,20 fino anche allo 0,18 delle soluzioni clorosodiche del metodo Viola, mentre l'emolisi iniziale apparve normale (in quattro casi) o lievemente anticipata attorno allo 0,50 (in dieci casi) o lievemente ritardata (in un caso)<sup>46</sup>.

La variabilità della risposta clinica alla splenectomia, consistente in taluni casi in iperemolisi e in altri in scomparsa dell'emolisi, e l'inafferrabile ragione dell'aumentata resistenza globulare nei casi osservati spinsero

---

<sup>45</sup> Macciotta, G. (1939), Su quattro casi di mielosi eritremica acuta in lattanti osservati in un quinquennio nella Provincia di Cagliari. Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria, 446-454.

<sup>46</sup> Leone, A. (1939), Il fattore emolitico nella eritroblastosi cronica di tipo Cooley. Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria, 455-460.



l'autrice dell'articolo a ipotizzare la presenza di una variante emolitica del morbo di Cooley, a suo dire già proposta da altri autori, o una probabile difettosa funzione splenica nella malattia, normalmente definita *emocatatonistica*. All'alterata funzione della milza nella malattia fu attribuito l'aumento delle resistenze globulari nei pazienti esaminati. Tra i sardi, A. Giua esaminò il ricambio minerale, della colesterina e il metabolismo degli idrati di carbonio dei piccoli pazienti, arrivando alla conclusione che le piccole variazioni riscontrate non avevano alcuna specificità clinica ed erano da riferirsi unicamente alla malattia di base e da essa determinate<sup>47</sup>.

G. Cadeddu ne espose le caratteristiche ambientali ed epidemiologiche: la prevalenza dell'infezione malarica nel territorio e la condizione economica disagiata dei familiari dei pazienti esaminati<sup>48</sup>.

Al XVII Congresso partecipò con due lavori anche G. Cadeddu, diventato Direttore Incaricato presso la Clinica Pediatrica di Sassari. Nel 1939 descrisse la malattia di Cooley in una coppia di gemelli di tredici mesi con genitori apparentemente sani e con un reperto ematologico normale. Nel sottolineare la familiarità dell'affezione, Cadeddu attribuì alla somma dei due fattori, quello materno o blastoforico (considerato secondario ad epatosplenomegalia materna) e quello paterno dovuto a un episodio di infezione malarica insorto tre anni prima (interpretato come concausa), l'insorgenza della malattia nei gemelli. In accordo con Gino Frontali, che in sede congressuale rifiutò decisamente l'ipotesi razziale, a suo dire proposta dagli americani, confermò la sua ipotesi del 1929 e ipotizzò che la malaria o altre malattie o carenze alimentari dei genitori potessero essere responsabili, in un qualche modo ancora sconosciuto, di alterazioni permanenti di elementi primordiali del sangue dei malati, definiti *blastoforia*, da cui avrebbe avuto origine la malattia.

La mutazione blastoforica sarebbe intervenuta solo nei malati. Le considerazioni di Cadeddu, oltre che personali, si basavano sull'osservazione che gran parte dei casi di morbo di Cooley descritti dagli autori greci e italiani provenivano da zone “[...] *che sono o furono per lungo tempo malariche*”. Nella stessa Sardegna il maggior numero di casi provenivano dalle zone costiere fortemente malariche, e raramente dalle zone interne considerate più salubri.

L'anemia di Cooley e quella malarica presentavano, secondo lo studioso, analogie evidenti. Nella stessa relazione Cadeddu accennò ad alcune

<sup>47</sup> Giua, A. (1940), Sul ricambio minerale nelle anemie eritroblastiche tipo Cooley. Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria, 462-465.

<sup>48</sup> Cadeddu, G. (1940), Fattori ambientali e costituzionali nella malattia di Cooley. Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria, 460-461.

particolarità da lui osservate a proposito della sindrome ittero-emoglobinurica da fave. Dedusse che ancora una volta la malaria era all'origine anche di una particolare disposizione o sensibilità del sistema emopoietico e, probabilmente, anche dell'ittero emoglobinurico. A proposito dell'ipotesi razziale Careddu mostrò fiducia nelle successive osservazioni statistiche, le uniche che avrebbero inquadrato la malattia di Cooley: “[...] come espressione di una minor valenza del sistema emopoietico ed eritroblastico da mettere quasi sempre sul conto di una ascendenza fortemente malarica piuttosto che di una malattia razziale”. Con l'aiuto della statistica si sarebbe dimostrata un'origine razziale localizzata, definita regionale, per la sua delimitazione ad aree circoscritte del territorio e della popolazione<sup>49</sup>.

Tra gli studiosi Luigi Auricchio, favorevole all'ipotesi razziale della malattia, si mostrò certo che, a causa della malaria, “[...] *meiopragie funzionali dei mesenchimi, sulla base di fattori individuali disergici, distrofici, sintropici, scatenebbero la sindrome o indurrebbero quadri di mesenchimopatie varie*”, trasmissibili alle generazioni successive.

Per F. Tecilazic, relatore con Auricchio, solo ulteriori studi sui bambini malati in zone di alta endemia avrebbero potuto stabilire con precisione il reale rapporto causa effetto fra le due patologie. Marino Ortolani, contrario all'ipotesi razziale [nel senso di una grave tara genetica presente e trasmissibile, caratteristica *tout court* della popolazione italiana o mediterranea] fu portatore tra i pediatri delle osservazioni dello studioso d'oltralpe Gansslen: “Egli afferma infatti di avere riscontrato non di rado svariate anomalie della conformazione del viso e del cranio, associate anche a note di infantilismo costituzionale e ipogenitalismo, e concorrenti spesso ad offrire un *habitus* che si avvicina a quello della vera idiozia mongoloide. Gansslen [...] è portato a considerare tanto le dette anomalie come le alterazioni dell'apparato emopoietico quale espressione di una complessa e generale inferiorità costituzionale”.

Per Ortolani l'entità clinica della *Malattia di Cooley*, se esistente, era diagnosticabile solo dalla presenza nei pazienti della particolare conformazione cranica e dall'ordine cronologico della comparsa delle lesioni ossee. Il clinico di Ferrara affermava che l'ipotesi di un difetto razziale della popolazione italiana e mediterranea fosse ormai messa in dubbio dalla rilevazione sempre più frequente di casi clinici nei paesi e nelle razze più disparate (Bulgari, Anglosassoni, Indù, Cinesi, Indiani del Bengala e altri); affermava inoltre di

---

<sup>49</sup> Careddu, G. (1939), Osservazioni sull'anemia di Cooley in gemelli: A proposito del fattore razziale nell'anemia di Cooley. Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria, 501-508.

aver letto attentamente i risultati delle ricerche da essi pubblicate, dai ricercatori greci in lingua tedesca e quelli originali in lingua greca.

Dei loro lavori contestò in più occasioni l'attendibilità scientifica e il metodo di raccolta dei casi (opinione dei greci era che la malaria potesse provocare *direttamente* nei bambini affetti un quadro di anemia di Cooley e/o dar luogo negli adulti ad una particolare fragilità residua del tessuto emopoietico, che trasmessa alle generazioni successive, avrebbe determinato la grave anemia (Atti del Congresso Italiano di Pediatria, 1939).

Affermò anche di aver sperimentato tra i suoi pazienti la terapia malarica proposta da Caminapetros e quella malarica di S. Nittis, K. Choremis e G. Spiliopoulos senza ricavarne alcun successo terapeutico. Gli autori greci sono citati da Tecilazic negli Atti del XVII Congresso e dallo stesso Ortolani (Ortolani 1941).

Ortolani segnalò la presenza di aumentate resistenze globulari osmotiche nella popolazione affetta dalla malattia e di ampia variabilità clinica nei circa cento casi esaminati a Ferrara, di alcuni dei quali (trentasei) segnalò una lunga sopravvivenza in età adulta. La presenza di stigmate ossee, suggestive delle lesioni tipiche nella malattia conclamata furono auspiccate per la diagnosi. La malattia fu inserita dagli studiosi riuniti in Congresso fra le Emopatie Primitive, ne fu sottolineata la variabilità clinica e le difficoltà nosologiche e di classificazione. Fu proposto ai pediatri di adottare nella descrizione e nello studio delle varie forme, una classificazione fenotipica di tipo "grosso-lanamente" anatomopatologica. La poco chiara definizione razziale ma anche quella di regionalità della patologia, come proposta da Careddu e Frontali non convinse completamente la platea di scienziati.

Abbandonata o rimossa l'ipotesi della trasmissione ereditaria di tipo mendeliano, prevalse una rassicurante tendenza al controllo, all'accettazione di dati empirici (poco confacenti alla preparazione e al rigore clinico che caratterizzava negli stessi anni gli studi dei pediatri italiani).

La guerra imminente avrebbe impedito e ritardato per molti anni la comunicazione scientifica fra gli studiosi, le nazioni e la ricerca sulla malattia. Al termine del XVII Congresso la platea votò, all'unanimità, due ordini del giorno apparentemente contraddittori: il primo proposto da Valagussa, Frontali, Nasso, Cocchi e Fornara in cui si rivendicava "la priorità degli studi italiani e il carattere familiare e regionale della malattia di Cooley" della quale "si escludeva il carattere razziale", il secondo proposto dal pediatra Spolverini che si auspicava un'"indagine accurata" su tutto il territorio

nazionale atto “a delucidare l’interessante problema etio-patogenetico anche dal punto di vista razziale [...]”.

Nel 1939 inquietanti disposizioni legislative seguirono, atte all’obbligo di segnalazione immediata all’Ufficio Sanitario Provinciale di “*tutti i casi di anemia con epatosplenomegalia*” allo scopo di identificare “*eventuali casi di morbo di Cooley*”.

## IL PALEOSARDO E I SUOI RAPPORTI CON L’ANEMIA MEDITERRANEA.

Negli anni successivi alla seconda guerra mondiale (1947) Giovanni Careddu modificò parzialmente la sua ipotesi come esposta al XVII Congresso e considerò suggestiva, come segnalato da taluni studi condotti in Sardegna, la presenza anche nell’Isola di *piccoli gruppi etnici confusi e assorbiti in parte nella popolazione...espressione di elementi arcaici insulari preesistenti alla comparsa della razza mediterranea...piccoletti... zigomi sporgenti ... portatori di proprietà biologiche ormai legate al genotipo*<sup>50</sup>.

L’ipotesi di Careddu si riconduceva a quella prospettata da Ignazio Gatto sulla supposta presenza di un *ceppo etnico arcaico paleoinsulare mediterraneo* portatore delle stigmati genetiche della malattia tra la popolazione.<sup>51</sup> Contrario a questa ipotesi il clinico Giuseppe Macciotta che verificò l’assenza di modifiche delle alterazioni ossee e del quadro ematologico negli individui del Sulcis e delle zone del Campidano e dell’Oristanese portatori dei caratteri somatici riferiti alla tipologia antropologica del *Paleosardo*<sup>52</sup>.

S. Viridis, allievo di Careddu, affermò di considerare superate “*l’ipotesi razziale*” e “*l’eziopatogenesi del Morbo di Cooley basata su casuale parallelismo tra infestione malarica e distrofie da essa favorite*” e pose l’accento sulle caratteristiche ematologiche ricorrenti tra malati e portatori (aumentata resistenza globulare osmotica, talvolta microcitosi) come rilevate da Valentino

<sup>50</sup> Careddu, G. (1947), Il fattore ambientale nella anemia emolitica di Cooley. Atti del XVIII Congresso Italiano di Pediatria (Pisa, 31 maggio-4 giugno), 358-361.

<sup>51</sup> Gatto (1942), 128-168.

<sup>52</sup> Macciotta, G. (1949), Importanza dei fattori costituzionali ed ambientali nella origine di anemie eritroblastiche croniche (malattia di Cooley), subcroniche, e forme minori, e nella loro particolare frequenza in determinate regioni. Annali Italiani di Pediatria, 2 (1), 286-304.

Angelini nel 1937, e da Cadeddu a Cagliari nel 1943<sup>53</sup> augurandosi l'inizio di nuove indagini nelle *intere comunità* del territorio.<sup>54</sup>

Nel 1943 le ricerche nella popolazione erano state effettuate solo “*nelle aree malariche dei Campidani di Cagliari*” e del Sassarese, “*molto radi*” i rilievi nella provincia di Nuoro.

Nel 1949 Giovanni Boy e Luigi Pittoni della Clinica Pediatrica di Cagliari (e Viridis nello stesso anno nell'area di Sassari) effettueranno un primo ampio screening di popolazione su differenti zone dell'isola in rapporto all'endemia malarica (Cagliari, Oristano, Sant'Antioco, Belvì, Aritzo) confrontando nelle sedi esaminate la frequenza di microcitosi e l'aumento della resistenza globulare osmotica, che agli autori risultò più elevata di quella segnalata dalle ricerche epidemiologiche precedentemente condotte in Sardegna da Silvestroni e Bianco.

## EPILOGO

Negli anni '50 e '60 del 1900, grazie all'interessamento di Ida Bianchi ed Ezio Silvestroni, furono creati i primi Centri per la cura e la diagnosi della Microcitemia (il primo Centro a Roma nel 1961) nelle località maggiormente interessate dalla malattia, in collaborazione con le associazioni dei genitori da essi auspiccate.

Il primo Centro Studi per la Microcitemia in Italia fu istituito nel 1952 in una stanza dell'Istituto di Igiene dell'Università di Roma. La prima sede di lavoro dei due ricercatori era stata una stanza della Clinica Medica dell'Università di Roma nel 1940. La prima Associazione Nazionale per le Microcitemie fu istituita a Roma da Ezio Silvestroni nel 1961<sup>55</sup>.

In Sardegna tra i primi Centri quello aperto nel 1963 nella città di Nuoro, a prosieguo dell'attività nel territorio e descritta come Unità Ematologia Mobile diretto da Ugo Carcassi e, a Cagliari, il Centro posto presso la Clinica Pediatrica di Via Porcel, auspicato ancora da Giuseppe Macciotta nel 1961<sup>56</sup>.

---

<sup>53</sup> Cadeddu, G. (1943), Modificazioni costituzionali della resistenza globulare e della bilirubinemia in zona di speciale frequenza della malattia di Cooley. Arch. Ital. di pediatria e puericultura, 10, 280.

<sup>54</sup> Viridis, S. (1947), Su alcune caratteristiche ematologiche e sulla loro diffusione nei familiari di malati di anemia di Cooley a confronto con la frequenza di esse in larghi gruppi di popolazione Sarda. Atti del XVIII Congresso Italiano di Pediatria, 727-729.

<sup>55</sup> Accessed <http://www.anmi-microcitemie-roma.it/associazione.htm>.

<sup>56</sup> Macciotta, G. (1961), Atti delle Giornate di Studio sul problema sociale della microcitemia e del morbo di Cooley. Istituto Italiano di Medicina Sociale Ed., Roma, 2, pp. 92-108.

Il centro di Cagliari svolse attività prevalentemente ambulatoriale e subì alterne vicende e lunghi periodi di inattività, non secondarie le difficoltà economiche e di finanziamento, fino alla prima metà degli anni '70 del 1900, fino all'arrivo a Cagliari di Antonio Cao.

Antonio Cao, scomparso nel 2012, si era laureato a Cagliari nel 1954, da studente era stato interno presso l'istituto di Patologia Generale dal 1950 al 1954. Fu assistente straordinario in Clinica Pediatrica e socio della SIP dal 1955, assistente ordinario dal 1956, specialista con lode in Pediatria nel 1957. Professore straordinario e direttore della 2ª Clinica Pediatrica di Cagliari dopo lo sdoppiamento avvenuto nel 1973, è stato fondatore e Direttore della seconda Scuola di Specializzazione di Pediatria dal 1980. Giuseppe Macciotta descrive del giovane Cao degli anni '60 l'ingegno brillante, le acute doti di critica, il notevole senso di sintesi e le ottime qualità didattiche, oltre che l'infaticabile ininterrotta attività in corsia, ambulatori, laboratorio nei locali della Clinica Pediatrica. La 2ª Clinica di Antonio Cao sarà ospitata fino al 1981 in una piccola parte degli storici locali di Via Porcella.

Ad Antonio Cao sarà assegnata anche la gestione del Centro per le Microcitemie, ormai abbandonato da molti anni.

La 2ª Clinica Pediatrica diretta da Antonio Cao si dedicherà a studi di pediatria, ematologia genetica, metabolici e all'assistenza, diagnosi precoce e prevenzione dell'anemia mediterranea, creando un centro internazionale di ricerca, attivando appieno la funzionalità del Centro Regionale per le Microcitemie.

Il traguardo sulla malattia secolare dei sardi sarà raggiunto nei primi anni del 1990. La scuola di Antonio Cao formerà molti allievi, con la sua consulenza sarà attivato il Centro Regionale per le Malattie rare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Allison, C. (1954), Protection afforded by sickle cell trait against sub-tertian malarial infection. *Br. Med. J.* 1:290-292.
2. Anemia di Cooley. *Minerva Medica*, 28: 331-2.
3. Angelini V. (1937), Primi risultati di ricerche ematologiche nei familiari di ammalati di
4. Auricchio, L. (1928), Su alcune sindromi di anemia con splenomegalia a carattere familiare nell'infanzia. *La Pediatria*, 36, 1023.
5. Cadeddu, G. (1943), Modificazioni costituzionali della resistenza globulare e della bilirubinemia in zona di speciale frequenza della malattia di Cooley. *Arch. Ital. di pediatria e puericultura*, 10, 280.
6. Caminapetros J. (1938), L'anémie érythroblastique, *Monographies de l'Académie d'Athènes*, 1938: 83-111) e *Recherches sur l'anémie érythroblastique infantile des peuples de la Méditerranée orientale. Etude anthropologique, étiologique et pathogénique. La transmission héréditaire de la maladie. Una ricerca dell'Institut Pasteur d'Athènes*, *Ann Med* 1938; 43: Parigi, 104-125
7. Cao A, Galanello R, Rosatelli C, Argioli F, De Virgili S (1996), Clinical experience of management of thalassemia: The Sardinian experience. *Sem. Hematol.* 33,66.
8. Cao A. (2007), Microcitemico. Un quarto di secolo a testa alta. *Bollettino n. 10 dell'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Cagliari*, Edizione Sole, Cagliari, p. 23.
9. Carcassi, U, Ceppellini, R, Siniscalco M. (1957), Il tracciato elettroforetico dell'emoglobina per una migliore discriminazione delle talassemie. *Haematologica* 42(11):1635.
10. Careddu, G. (1929), Anemia splenica infantile e terapia attinica. *Riv. di clinica pediatrica*, 20 (7), 1-25.
11. Careddu, G. (1939), Osservazioni sull'anemia di Cooley in gemelli: A proposito del fattore razziale nell'anemia di Cooley. *Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria*, 501-508.
12. Careddu, G. (1940), Fattori ambientali e costituzionali nella malattia di Cooley. *Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria*, 460-461.
13. Careddu, G. (1947), Il fattore ambientale nella anemia emolitica di Cooley. *Atti del XVIII Congresso Italiano di Pediatria* (Pisa, 31 maggio-4 giugno), 358-361.
14. Caronia, G. (1914), Contributo alla conoscenza dell'eziologia e patogenesi dell'anemia splenica nell'infanzia. *La Pediatria*, XXII, 752-771.
15. Cavalli Sforza, L.L. (2004), Breve storia della genetica medica, Ristampa digitale di Fondamenti (disponibile in: [www.swif.uniba.it/lei/storiasc/homesci.htm](http://www.swif.uniba.it/lei/storiasc/homesci.htm)).

16. Centro delle Microcitemie di Roma. Accessed <http://www.anmi-microcitemie-roma.it/associazione.htm>.
17. Cerza, L. (1932), Contributo alla conoscenza delle anemie con splenomegalia a carattere familiare nell'infanzia. *La pediatria*, 40 (13), 685-701.
18. Contu, E. (1998), Stratigrafia ed altri elementi di cronologia della Sardegna preistorica e protostorica, in M. Balmuth e R. H. Tykot (a cura di) *Sardinian and Aegean chronology*, Oxbow Books, Oxford, p. 459.
19. Cooley, TB, Lee P. (1925), *A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bones changes*. *Trans Am Pediatr Soc* 37, 29.
20. De Stefano, S. (1922), Contributo allo studio dell'etiopatogenesi delle anemie spleniche infantili. *La Pediatria*, 30, 385-407.
21. Di Guglielmo G. (1936) Le eritremie (mielosi eritremiche) *Haemat. Arch. Atti della Soc It. di Ematologia*, fasc.VI, vol. XVII 1936
22. Floris G, Sanna E. (2000), On the biological structure of the Sardinian people, in C. Susanne, E.B. Bodzar (a cura di) *Human population genetics in Europe (Biennal Books of EAA, Vol.1)*, Eötvös University Press, Budapest, pp. 86-106.
23. Francioni (1916), Sull'importanza del fattore predisponente costituzionale nella patogenesi dell'anemia grave del lattante (Contributo alla patologia dei gemelli). *Riv. di Clinica Pediatrica*, XIV, 225-252.
24. Galanello, R, Campus, S, Origa R (2007). Le emoglobinopatie alla luce dei flussi migratori. *Prospettive in Pediatria*, 37:1-11.
25. Gatto (1942), Ricerche sui familiari di bambini affetti da malattia di Cooley. *Arch. di Ped. e Puericoltura*, 10, pp. 128-168.
26. Giua, A. (1940), Sul ricambio minerale nelle anemie eritroblastiche tipo Cooley. *Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria*, 462-465
27. Greppi E. (1925), *Ittero emolitico familiare con aumento della resistenza dei globuli rossi*. *Minerva Med* 8, 1.
28. Haldane, J. B. S.(1949), The rate of mutation of human genes. *Proc VIII Int Cong Genetics Hereditas*, 35:967-973.
29. Lehdorff, H. (1935), *Les maladies érythroblastiques*, *Le sang*, Vol IX, p.206
30. Leone, A. (1939), Il fattore emolitico nella eritroblastosi cronica di tipo Cooley. *Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria*, 455-460.
31. Maccanti, A. (1928), Contributo alla conoscenza dell'anemia splenica infantile a tipo familiare. *Riv di clinica pediatrica*, 26, 620-638.
32. Macciotta, G. (1928), Sulle leucemie congenite familiari. *Riv. di clinica pediatrica*, 26, 440-444.



33. Macciotta, G. (1939), Su quattro casi di mielosi eritremica acuta in lattanti osservati in un quinquennio nella Provincia di Cagliari. Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria, 446-454.
34. Macciotta, G. (1949), Importanza dei fattori costituzionali ed ambientali nella origine di anemie eritroblastiche croniche (malattia di Cooley), subcroniche, e forme minori, e nella loro particolare frequenza in determinate regioni. Annali Italiani di Pediatria, 2 (1), 286-304
35. Macciotta, G. (1961), Atti delle Giornate di Studio sul problema sociale della microcitemia e del morbo di Cooley. Istituto Italiano di Medicina Sociale Ed., Roma, 2, pp. 92-108.
36. Maggioni G. (1980), Jaksch-Hayem-Luzet malattia di, Enciclopedia Medica Italiana Vol. VIII, USES Ed. Scientifiche S.p.a, Firenze pp. 879-80
37. Marcialis (1933), Considerazioni cliniche ed ematologiche su qualche caso di anemia pseudoleucemica infantum. La Clinica Pediatrica, 508-531.
38. Montalenti, G. (1954), The genetics of microcythemia, Atti del IX Congresso Internazionale di Genetica, Bellagio 24-31 agosto 1953. Caryologia, Suppl. Vol. VI (1955-56), pp. 374-381.
39. Ortolani, M. (1936), L'anemia di Cooley in gemelle monocorie. Il Lattante, 471.
40. Petrone, G.A., Lo Re, M. (1911), La rontgenterapia nelle splenomegalie infantili, Atti del Congresso Pediatrico Italiano (Roma 20-23 aprile 1911) La Pediatria, 1911-11 p.506-09.
41. Sanna E. (2006), Il popolamento della Sardegna e le origini dei sardi, CUEC, Cagliari, pp. 163-164.
42. Tecilazic, F. (1939), Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria, 27-29 settembre Roma, p. 171.
43. Vardeu, M.F. (2005), Epistemologia dell'Anemia Mediterranea nella storia della pediatria. Medicina nei Secoli, Arte e Scienza, Giornale di Storia della Medicina, Vol. 17, 1, pp. 123-128.
44. Vardeu, M.F. (2006), Storia della Clinica Pediatrica di Cagliari: gli Annali Italiani di Pediatria, 1948-1975 (Formazione medica, ricerca scientifica e situazione sanitaria in Sardegna dalla lettura di una rivista), in Rassegna Medica, Atti del Secondo Congresso in Sardegna di Storia della Medicina, Cagliari 3-4 aprile 2004, Supplemento n. 2 del Bollettino dell'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Cagliari, Edizioni Sole, Cagliari, pp. 101-114.
45. Vardeu, M.F. (2007), L'ONMI dal 1925 al 1945. Necessità storica ed etica nella cura dell'infanzia negli anni del regime fascista, in M. Breschi, L. Pozzi (a cura di) Salute, malattia e sopravvivenza in Italia fra '800 e '900, Forum, Udine, pp. 85-103.
46. Vardeu, M.F. (2017), That kind of new rays, Eur.J.Pediatr.Dermat 27, 36-40, 2017.

47. Viridis, S. (1947), Su alcune caratteristiche ematologiche e sulla loro diffusione nei familiari di malati di anemia di Cooley a confronto con la frequenza di esse in larghi gruppi di popolazione Sarda. Atti del XVIII Congresso Italiano di Pediatria, 727-729.

## RIASSUNTO

*La beta talassemia rappresenta una delle più comuni patologie autosomiche recessive nel mondo. I Paesi mediterranei, del Medio Oriente e del Sud Est Asiatico sono regioni ad alta prevalenza di beta talassemia. Le più alte incidenze sono riportate a Cipro, nel Sud Est Asiatico e in Sardegna, correlate molto probabilmente alla pressione selettiva esercitata dal Pl. falciparum, agente eziologico della malaria. In Sardegna, per la rilevanza sanitaria della patologia e in seguito alla pubblicazione dei primi studi scientifici sul morbo di Cooley, sono fiorite importanti scuole di pediatria e genetica medica, che contribuiranno alla definizione dei criteri diagnostici, della terapia e della prevenzione, anche neonatale, dell'anemia mediterranea e delle emoglobinopatie.*

**Parole chiave:** storia della medicina, beta talassemia, pediatria, Sardegna